

## Желчнокаменная болезнь у детей и коморбидность

С.Ю. Маталаева

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

## Gallstone disease in children and comorbidity

S.Yu. Matalayeva

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Приведены современные сведения о коморбидных заболеваниях при желчнокаменной болезни как у взрослых, так и у детей. Описана их патогенетическая взаимосвязь с формированием желчных камней. Освещены вопросы причинно-значимых факторов развития как желчнокаменной болезни, так и сопутствующих ей коморбидных состояний. Указано на общность обменных нарушений при холелитиазе и метаболическом синдроме. Описаны механизмы формирования не только холестериновых, но и пигментных желчных камней. Указано на возможность формирования последних на фоне как соматических, так и инфекционных болезней. Показана роль лекарственных средств при формировании желчных конкрементов. Обоснована необходимость индивидуального подхода и разработки персонализированных методов профилактики и лечения холелитиаза в детском возрасте.

**Ключевые слова:** дети, желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, ожирение, коморбидность.

**Для цитирования:** Маталаева С.Ю. Желчнокаменная болезнь у детей и коморбидность. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 34–39. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-34-39

The article provides current information on comorbid diseases in both adults and children with cholelithiasis. It describes their pathogenetic relationship with the formation of gallstones. The authors highlight the causal factors in the development of both gallstone disease and accompanying comorbid conditions. They demonstrate the generality of metabolic disorders in cholelithiasis and metabolic syndrome. The article describes the mechanisms of formation of both cholesterol and pigmented gallstones, which can be formed against the background of both somatic and infectious diseases. The article shows the role of drugs in the formation of gallstones. The authors substantiate the necessity of an individual approach and the development of personalized methods of prevention and treatment of cholelithiasis in children.

**Key words:** children, gallstone disease, metabolic syndrome, obesity, comorbidity.

**For citation:** Matalayeva S.Yu. Gallstone disease in children and comorbidity. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(3): 34–39 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-34-39

**Ж**елчнокаменная болезнь у детей — наследственно детерминированная болезнь печени и желчных путей, в основе которой лежит нарушение процессов желчеобразования и желчевыделения. Заболевание сопровождается хроническим асептическим воспалением в стенке желчного пузыря, исходом которого служат его склероз и дистрофия. По данным 24-го Всемирного конгресса гастроэнтерологов, желчнокаменная болезнь встречается у 10–20% взрослого населения планеты [1], в детском возрасте частота выявления ее значительно ниже, по разным данным варьирует от 0,13 до 0,22% [2]. Повсеместно наблюдается тенденция к увеличению распространенности холелитиаза как у взрослых, так и у детей. Так, в России ежегодная обращаемость по поводу желчнокаменной болезни составляет около 1 млн людей и при этом совершается 500 тыс. холецистэктомий [3]. По результатам последних исследований, желчнокаменная болезнь занимает

3-е место по распространенности после заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем [4].

Согласно данным компьютерного мониторинга диспансеризации детского населения Российской Федерации заболевания пищеварительной системы находятся на 2-м месте, в их структуре болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей занимают одну из лидирующих позиций после заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Обращает внимание, что по отчетам Министерства здравоохранения, на фоне снижения общей заболеваемости детского населения с 183 499,4 до 174 694,0 на 100 000 детей наблюдается прирост количества случаев впервые выявленных заболеваний эндокринной системы, в том числе нарушений питания и обмена веществ с 1513,2 до 1528,0 на 100 000 детского населения (2014 г. и 2018 г. соответственно) [5].

С ростом заболеваемости населения в повседневной клинической практике врачи все чаще сталкиваются с проблемой коморбидности; это обуславливает необходимость более детального анализа причин возникновения заболевания и подбор эффективного лечения. Медикаментозная терапия коморбидных заболеваний зачастую приводит к полипрагмазии,

© Маталаева С.Ю., 2021

Адрес для корреспонденции: Маталаева Светлана Юрьевна — асс. кафедры педиатрии №1 Кубанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2175-1239

350063 Краснодар, ул. М. Седина, д. 4

e-mail: s.matalayeva@mail.ru

что влечет рост материальных затрат пациентов и уменьшению их приверженности к лечению.

Под коморбидностью (от латинского «со» вместе, «morbus» — болезнь, т.е. «соболезненность») понимают сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний либо синдромов, когда ни один из них не является осложнением другого, при условии, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [6]. Данный термин впервые предложил и широко стал применять в своей практике американский врач, исследователь и эпидемиолог A.R. Feinstein в 1970 г., который, анализируя соматических больных с острой ревматической лихорадкой, обнаружил, что у пациентов с сопутствующей патологией прогноз течения болезни хуже. Данной работе предшествовало первое упоминание о проблеме множественных болезней французским врачом C.J. Bouchard в 1870 г., который отметил склонность пациентов с болезнями суставов (артрит, подагра, ревматизм) иметь одновременно и другие заболевания: сахарный диабет, ожирение, мигрень, ранний атеросклероз, камни желчного и мочевого пузыря, дерматозы и др. Позднее немецкий педиатр M.V. Pfaundler в 1921 г. предложил называть сочетание двух болезней синтропией.

H.C. Kraemer [7] и M. Van den Akker [8] уточнили понятие коморбидности, определив ее как сочетание у одного больного одного или двух хронических заболеваний. Эти же авторы предложили первую классификацию коморбидности, выделяя причинную коморбидность (поражение различных органов и систем единым патологическим агентом), осложненную (отдаленный результат действия основного заболевания на органы-мишени), ятрогенную (результат медикаментозного действия) и неуточненную [7, 8].

В зарубежной литературе можно встретить термины «полиморбидность» и «мультиморбидность», в отечественной же чаще используют такие синонимы, как полипатия, мультифакторные заболевания, соболезенность. Под полипатией понимают болезненное состояние организма человека, вызванное множеством патологических процессов (патофизиологические и патоморфологические), их проявления, осложнения, последствия, которые квалифицируются как нозологические единицы, синдромы, клинические признаки и симптомы [9]. Термины «сочетанные патологии» и «сочетанные заболевания» используются значительно реже и так же, как коморбидность и мультиморбидность, не имеют единого определения. Сочетанная патология — это расширенная группа, включающая патологические изменения любого ранга в различных системах и органах, возникающие как при одном (системном) заболевании, так и при нескольких взаимосвязанных или невязанных между собой.

Чаще всего в практической деятельности понятия коморбидность и мультиморбидность клини-

цисты используют как синонимы, однако имеются различия. Другие авторы противопоставляют эти понятия. Коморбидность определяется наличием единого патогенетического звена, которое связывает несколько заболеваний, а поли-/мультиморбидность — как наличие множественных заболеваний, скорее, не связанных между собой [10]. Несмотря на множество публикаций в зарубежной и отечественной литературе авторам не всегда удается выделить первопричинное заболевание, которое будет способствовать развитию другого.

Для оценки совокупности синдромов, определяющих тяжесть состояния пациента, и прогнозирования течения заболевания используются шкалы коморбидности. Система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), разработанная в 1968 г. B.S. Linn, дала возможность врачам оценивать количество и тяжесть хронических заболеваний в структуре коморбидного статуса их пациентов. Эта шкала подразумевает суммарную оценку состояния каждой из систем органов: 0 соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы, 1 — легким отклонениям от нормы или перенесенным в прошлом заболеваниям, 2 — болезни, нуждающейся в назначении медикаментозной терапии, 3 — заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а 4 — тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Система CIRS оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56. По мнению разработчиков, максимальные результаты не совместимы с жизнью больных [11]. Эту шкалу CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) в 1991 г. усовершенствовал M.D. Miller, добавив учет возраста больных и особенностей течения заболевания у пожилых пациентов.

Практически одновременно с B.S. Linn в 1973 г. группой ученых был создан индекс Kaplan–Feinstein, по результатам определения которого стали учитывать влияние сопутствующей патологии на пятилетнюю выживаемость больных с сахарным диабетом 2-го типа. Согласно данному индексу оценка коморбидности проводится при всех заболеваниях и их осложнениях. В зависимости от выраженности органических поражений изменения классифицируются на легкие — 1, средние — 2 и тяжелые — 3. Преимущество индекса Kaplan–Feinstein перед системой CIRS заключается в возможности независимого анализа злокачественных новообразований и их тяжести. Недостаток данного метода определения коморбидности заключается в обобщенности нозологий и отсутствии в шкале большинства заболеваний, которые отмечаются в графе «разное», что влечет за собой снижение объективности и результативности.

В 1987 г. M.E. Charlson для оценки отдаленного прогноза коморбидных больных разработал индекс Charlson. Последний представляет собой балльную систему оценки от 0 до 40 и используется для про-

гноза летальности. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется 1 балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.). Отличительная особенность индекса Charlson заключается в возможности оценки возраста пациента и определении смертности больных, которая в отсутствие коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%; при 3–4 баллах – 52%, а при сумме более 5 баллов – 85%. Этот способ оценки имеет и недостатки: при расчете коморбидности не учитывается тяжесть многих заболеваний, а также ряд прогностически важных заболеваний.

Для оценки длительности пребывания пациента на стационарном лечении и риска повторной госпитализации после хирургического вмешательства используют индекс ICED (Index of Co-Existent Disease), который S. Greenfield разработал в 1993 г. для оценки коморбидности у больных со злокачественными новообразованиями. Для расчета коморбидности шкала ICED предлагает оценивать состояние пациента отдельно по двум компонентам: физиологическим и функциональным характеристикам. Первый компонент включает 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается по 4-балльной шкале, где 0 – это отсутствие болезни, а 3 – ее тяжелая форма. Второй компонент оценивает влияние сопутствующих заболеваний на физическое состояние пациента. Он определяет 11 физических функций по 3-балльной шкале, где 0 – это нормальная функция, а 2 – невозможность ее осуществления [11]. Кроме того, для оценки коморбидности используются индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), разработанный в 2002 г., индекс FCI (Functional Comorbidity Index), созданный в 2005 г., и индекс TIBI (Total Illness Burden Index) – в 2007 г. [11].

Несмотря на разнообразие методов оценки коморбидности перед клиницистами встает ряд нерешенных задач:

- отсутствие единого общепринятого способа измерения коморбидности и единых протоколов (стандартов) ведения больных с сочетанной патологией, требующих более глубоких и разносторонних знаний;

- отсутствие клинических рекомендаций по ведению коморбидных больных – не только взрослых, но и детей;

- отсутствие единой рубрикации по МКБ-10, которая позволяла бы правильно лечить и выстраивать причинно-значимые связи, согласно которым назначается этиопатогенетическая терапия и разрабатывается комплекс мер по реабилитации.

В связи с этим начинают создаваться научные общества и ассоциации, использующие междисциплинарный подход к этой проблеме, систематизи-

рующие и передающие новые знания в практическое здравоохранение.

Научное Общество (IRCM) объединяет всех исследователей и специалистов, которые ведут изучение проблем в области мультиморбидности в первичном звене здравоохранения. Основан журнал «Коморбидность» (Journal of Comorbidity), в котором публикуются клинические и экспериментальные научные статьи о профилактике, диагностике и лечении пациентов с коморбидными заболеваниями. В Российском научном обществе также создаются рабочие группы. Так, у терапевтов организована секция «Коморбидность», научным руководителем которой является проф. А.Л. Верткин; у кардиологов секцией «Коморбидность в кардиологии» руководит проф. О.П. Шевченко; у врачей общей практики также имеется секция «Сочетанные патологии».

Ф.И. Белялов сформулировал 12 тезисов, один из которых гласит, что коморбидность встречается часто у пожилых и что она ухудшает тяжесть состояния и прогноз заболеваний. В то же время Н. Nguyen и соавт. [12] установили, что распространенность мультиморбидности увеличивается с возрастом (с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц старше 80 лет) и встречается чаще у женщин, чем у мужчин.

Основным постулатом профессора М.Я. Мудрова было «мы должны лечить не саму болезнь и не причину болезни, а должны лечить самого больного», а Н.И. Пирогов добавил, что «наши болезни родом из детства». Поэтому важно учитывать особенности течения сочетанных заболеваний как у взрослых, так и у детей, используя препараты, которые не будут оказывать ятрогенное действие на организм и повышать риск побочных эффектов.

В педиатрической практике коморбидность рассматривается в сочетании заболеваний пищеварительного тракта между собой чаще, чем заболеваний пищеварительного тракта и других систем. Это обусловлено анатомо-морфологическими особенностями гепатопанкреатодуоденальной зоны. Наиболее часто среди них встречаются болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (60–70%).

Известно, что одним из основных факторов в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, включая желчнокаменную болезнь, является нарушение моторно-эвакуаторных функций желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Это влечет за собой нарушение моторной функции всего пищеварительного тракта в виде рефлюкс-эзофагита, дуоденогастрального рефлюкса, синдрома раздраженной кишки и др.

Повреждающими факторами слизистых оболочек служат желчные кислоты, лизоцим и трипсин. Известно, что наиболее агрессивное повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и пищевода при низком pH (т.е. в кислой среде) оказывают

конъюгированные желчные кислоты (тауриновые конъюгаты) и лизолецитин [13]. При нейтральной и слабощелочной среде повреждающее действие более характерно для неконъюгированных желчных кислот и трипсина. Длительное воздействие желчи в составе дуоденального содержимого на слизистую оболочку желудка и пищевода приводит к дистрофическим и некробиотическим изменениям, способствуя хроническому воспалению. В то же время ряд исследователей считают, что дуоденогастральный рефлюкс — это защитная реакция на закисление дуоденального содержимого, которая оказывает ошелачивающе-протективное действие на слизистую оболочку желудка [14].

М.Ш. Богоутдинов и соавт. [15] в своем исследовании обращают внимание на то, что с увеличением продолжительности течения желчнокаменной болезни изменяется характер желудочной секреции: кислотопродукция снижается, у пациентов, имеющих длительный анамнез по холелитиазу, в 68,2% случаев выявляется угнетение продукции бикарбонатов ( $p \leq 0,05$ ). При анализе секреторной функции желудка только в 28,3% была выявлена гиперсекреция соляной кислоты, в 19,5% случаев наблюдалась гипосекреция и у 52,2% пациентов имелся нормальный уровень кислотности. Согласно этим результатам моторные нарушения начинаются уже на ранних стадиях желчнокаменной болезни в виде дуоденогастрального рефлюкса в 76,4% случаев, гипокинетический характер нарушений пищеварительного тракта регистрировался в 35% случаев [15]. Чем длительнее камненосительство, тем более агрессивно поражается слизистая оболочка верхних отделов пищеварительного тракта.

В то же время, по данным Э.Я. Селезневой и соавт. [16], язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в 77,5% случаев предшествовала развитию желчнокаменной болезни и сопровождалась снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря с нарушением его гормональной регуляции, что позволило считать язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки одним из факторов риска возникновения холелитиаза. Известно, что язвенное поражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки приводит не только к изменению качественного состава желчи, но и к нарушению моторной функции желчного пузыря и сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (сфинктера Одди), и это влечет за собой развитие воспалительных и застойных явлений [16]. По результатам Т.В. Гераськиной имеется положительная корреляция зависимости: чем более выражена гипокинетическая функция желчного пузыря, тем выше индекс литогенности желчи. А возможно, наоборот, нарушение перистальтических волн пищеварительного тракта ведет к моторно-эвакуаторному дисбалансу гепатобилиарной зоны.

Дискуссионным остается вопрос о том, что является первичным: функциональные нарушения органов пищеварения с последующим формированием органических поражений или наоборот. Во второй половине XX века с широким внедрением в практику методов визуализации и оценки функционального состояния отделов пищеварительной системы первичным считалось органическое поражение воспалительного характера, а вторичным — моторные нарушения этих отделов, в структуре детской патологии органов пищеварения составлявшие 60–95%. Однако в начале XXI века в Сиднейской международной классификации зафиксировано, что эндоскопическая картина не может верифицировать степень воспаления, поэтому диагноз должен выставляться на основании морфологических изменений по биопсийным материалам, и если в биоптате отсутствуют клетки воспаления, следовательно, выставляется диагноз функциональной диспепсии [17].

Традиционно считается, что в патогенезе синдрома раздраженной кишки и функциональной диспепсии ключевая роль отводится моторно-эвакуаторным нарушениям пищеварительной системы, связанным с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной гиперчувствительностью [18]. Синдром раздраженной кишки согласно IV Римским критериям характеризуется абдоминальными болями в течение 4 дней в месяц, связанными с актом дефекации или с изменением частоты дефекации, или с изменением формы и консистенции стула при исключении органической патологии (воспалительные заболевания кишки: язвенный колит, болезнь Крона).

При анализе данных литературы было выявлено, что в случае развития воспалительных заболеваний кишки наблюдается увеличение распространенности внекишечных осложнений, среди которых наиболее часто выявляется желчнокаменная болезнь. По данным С.-Н. Chen и соавт. [19], на протяжении 7 лет в группе пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишки, распространенность желчнокаменной болезни была на 2,07% выше, чем в контрольной группе ( $p \leq 0,001$ ). Риск развития холелитиаза в группе пациентов как имеющих, так и не имеющих коморбидных заболеваний (отношение шансов — ОШ 1,73; 95% доверительный интервал — ДИ 1,28–2,11 и ОШ 1,39; 95% ДИ 1,12–1,72 соответственно), был значительно выше, чем в контрольной группе пациентов без воспалительных заболеваний кишечника. В группе пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом риск развития холелитиаза в 1,76 и 1,44 раза выше, чем у пациентов без воспалительных заболеваний кишечника (95% ДИ 1,23–2,53 и 95% ДИ 1,19–1,75 соответственно) [19].

В другом исследовании также показано, что на фоне болезни Крона чаще встречается желчнокаменная болезнь. Из 2323 пациентов с воспали-



тельными заболеваниями кишки, из которых 1333 (57,4%) страдали болезнью Крона, холелитиаз был выявлен у 104 (7,8%), среди 999 (42,6%) пациентов с язвенным колитом камненосительство зарегистрировано у 38 (3,8%) [20].

Роль воспалительных заболеваний кишки в развитии желчнокаменной болезни может быть разнонаправленной. Так, мальабсорбция и истощение желчных кислот в подвздошной кишке вследствие нарушенной энтерогепатической циркуляции желчи, вызванной воспалением или частичной резекцией кишки либо полной колэктомией, могут служить причиной возникновения холестеринового холелитиаза. В то же время неабсорбированные желчные кислоты растворяют билирубин в толстой кишке, увеличивая риск образования пигментных камней в желчном пузыре. Дизбиотические процессы в просвете кишки на фоне ее воспалительных заболеваний, как и без таковых могут приводить к дисметаболизму желчных кислот, что увеличивает риск развития желчнокаменной болезни [21]. Препараты, принимаемые при воспалительных заболеваниях кишечника, приводят к гемолизу, что увеличивает риск формирования пигментных камней [22]. Имеются также данные, что опосредованный Th1 провоспалительный иммунный ответ, который характерен для пациентов с болезнью Крона, может повышать риск развития желчнокаменной болезни, в то время как иммунный ответ, опосредованный Th2, характерный для развития язвенного колита, не приводит к риску возникновения холестеринового холелитиаза [23].

Замедление моторики кишечника может способствовать камнеобразованию. Установлено, что задержка или замедленный транзит кишечного химуса сопровождается увеличением абсорбции холестерина в кишечнике, повышенной его секрецией в желчь, что ведет к увеличению распространенности желчных камней. Кроме того, с замедлением кишечного транзита увеличивается уровень вторичных желчных кислот, способных повышать литогенные свойства желчи. Отсутствие желчных кислот уменьшает всасывание жирорастворимых витаминов и жиров, что приводит к снижению всасывания холестерина.

С одной стороны, энтероциты способны синтезировать вещества, которые влияют на метаболическую активность поджелудочной железы и печени, напрямую или опосредовано воздействующую на синтез холестерина и желчных кислот. С другой стороны, избыточный рост анаэробных бактерий в просвете тощей кишки ведет к усиленной деконъюгации связанных желчных кислот.

Известно, что желчнокаменная болезнь часто осложняется возникновением панкреатита — по данным разных авторов, в 25–90% случаев [24]. Одним из ведущих механизмов формирования билиарного панкреатита является повышенное давление в про-

токовой системе желчных путей вследствие функциональных причин (например, билиарной дисфункции сфинктера Одди) или из-за органических нарушений, обусловленных холелитиазом (обтурация конкрементом ампулы большого сосочка двенадцатиперстной кишки и др.). За последнее десятилетие с выделением такой стадии желчнокаменной болезни, как билиарный сладж, ведущую роль в формировании хронического панкреатита стали отводить холелитиазу (билиарный сладж выявляется у 30–75% пациентов с идиопатическим панкреатитом) [24]. Так как в результате нарушения физико-химического состава желчи происходит преципитация ее основных компонентов и осаждение в просвете желчного пузыря, то немаловажную роль в этом играет и моторно-эвакуаторная активность желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Постоянное поступление микролитов в виде песка в просвет двенадцатиперстной кишки приводит к микротравмам слизистой оболочки протоковой системы, что способствует формированию стенозов ее ампулярной части (стенозирующий папиллит). При этом в результате повышения билиарного давления формируется билиарно-панкреатический рефлюкс. При задержке желчи в протоковой системе поджелудочной железы происходит контакт с панкреатическими ферментами и бактериями, в результате высвобожденные желчные кислоты нарушают защитный барьер и паренхиму поджелудочной железы. Объем и характер структурных изменений поджелудочной железы при холелитиазе находится в прямой зависимости от тяжести течения и длительности сопутствующего хронического панкреатита [16].

## Заключение

В представленном обзоре литературы, посвященном проблеме коморбидности у пациентов с желчнокаменной болезнью, показано, насколько многогранно это заболевание, приводящее в силу анатомо-физиологической общности органов пищеварительного тракта к формированию заболеваний желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и др. В свою очередь хронические заболевания печени, в том числе инфекционного характера, воспалительные заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника могут способствовать образованию желчных камней. Все это свидетельствует о формировании коморбидных заболеваний уже в детском возрасте.

Важно, что к проблеме коморбидности при желчнокаменной болезни необходим междисциплинарный подход, который позволит снизить лекарственную нагрузку, избежать полипрагмазии и ее тяжелых последствий. Необходимо разработать единую форму оказания помощи больным с коморбидной патологией с целью предупреждения ранней инвалидизации и улучшения качества жизни.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Van Dijk A.H., de Reuver P.R., Besselink M.G. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines. *HPB (Oxford)* 2017; 19(4): 297–309. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.011
2. Frybova B., Drabek J., Lochmanova J., Douda L., Lochmanova J., Hlava St. Cholelithiasis in children; risk factors for development. *PloS One* 2018; 13(5): e019647. DOI: 10.1371/journal.pone.0196475
3. Васнев О.С., Янова О.Б. Симультантные операции у больных желчнокаменной и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Хирургическая гастроэнтерология* 2010; 4: 73–77. [Vasnev O.S., Yanova O.B. Simultaneous operations in patients with gallstone and gastroesophageal reflux disease. *Khirurgicheskaya gastroenterologiya* 2010; 4: 73–77. (in Russ.)]
4. Ильченко А.А. Возможна ли эффективная профилактика холестолитиаза? *РМЖ* 2010; 18(18): 1116–1122. [Ilchenko A.A. Is it possible to effectively prevent cholecystolithiasis? *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* 2010; 18(18): 1116–1122. (in Russ.)]
5. Отчет Федеральной службы государственной статистики Здравоохранение в России. М., 2019. [https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b19\\_34/Main.htm](https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm) [Report of the Federal State Statistics Service Healthcare in Russia. Moscow, 2019.] [https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b19\\_34/Main.htm](https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm)
6. Артамонов Р.Г. К вопросу о коморбидности в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2012; 91(4): 146–149. [Artamonov R.G. On the issue of comorbidity in pediatric practice. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2012; 91(4): 146–149. (in Russ.)]
7. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity. *Statistics in medicine*. 1995; 721–723
8. Van den Akker, Buntix F., Roos R., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in name? *Eur J General Pract* 1996; 2(2): 65–70
9. Калева Н.Г. Факторы риска неинфекционных полипатий у подростков. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2012; 12: 161–162. [Kaleva N.G. Risk factors for non-infectious polypathy in adolescents. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2012; 12: 161–162. (in Russ.)]
10. Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина* 2013; 6: 26–29. [Mirofanov I.M., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A. Regional features of polymorbidity in the modern clinic of internal diseases. *Klinicheskaya meditsina* 2013; 6: 26–29. (in Russ.)]
11. Верткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14(2): 74–79. [Vertkin A.L. Comorbidity: history, modern understanding, prevention and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2015; 14(2): 74–79. (in Russ.)]
12. Сарсенбаева Г.И., Турсынбекова А.Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов. *Кардиосоматика* 2019; 10(1): 19–23. [Sarsenbaeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to assessing comorbidity in patients. *Kardiosomatika* 2019; 10(1): 19–23. DOI: 10.26442/22217185.2018.4.180073 (in Russ.)]
13. Мазуренко Н.Н. Дуоденогастральный рефлюкс у детей: современный взгляд на проблему. *Вестник Витебского государственного медицинского университета* 2018; 17(1): 23–31. [Mazurenko N.N. Duodenogastric reflux in children: a modern perspective on the problem. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2018; 17(1): 23–31. DOI: 10.22263/2312-4156.2018.1.23 (in BLR.)]
14. Волков В.С., Колесникова И.Ю. Дуоденогастральный рефлюкс и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — расставим точки над «и». *Верхневолжский медицинский журнал* 2010; 8(1): 26–29. [Volkov V.S., Kolesnikova I.Yu. Duodeno-gastric reflux and duodenal ulcer — let's dot the i's. *Vérkhnevolzhskii meditsinskii zhurnal* 2010; 8(1): 26–29. (in Russ.)]
15. Богоутдинов М.Ш., Гибадулина И.О., Гибадулин Н.В. Характеристика морфофункционального состояния эзофагогастроудоденального комплекса при желчнокаменной болезни. *Бюллетень сибирской медицины* 2008; 4: 15–19. [Bogoutdinov M.Sh., Gibadulina I.O., Gibadulin N.V. Characteristics of the morphofunctional state of the esophagogastrroduodenal complex in cholelithiasis. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* 2008; 4: 15–19. (in Russ.)]
16. Селезнева Э.Я., Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2008; 5: 48–55. [Selezneva E.Ya., Ilchenko A.A. Gallstone disease, combined with duodenal ulcer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2008; 5: 48–55. (in Russ.)]
17. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 156. [Belmer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. Functional disorders of the digestive system in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 156. (in Russ.)]
18. Gwee K.A., Chua A.S. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? *World J Gastroenterol* 2006; 12(17): 2708–2712. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2708
19. Chen C.-H., Lin C.-L., Chia-Hung K. Association between Inflammatory Bowel Disease and Cholelithiasis: a Nationwide Population-Based cohort study. *Int J Envir Res Public Health* 2018; 15: 513. DOI: 10.3390/ijerph15030513
20. Fagnini S., Heinrich H., Rossel J.-B., Biedermann L., Frei P., Zeitl J. et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PloS ONE* 2017; 12: 1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0185193
21. Duboc H., Rajca S., Rainteau D., Benarous D., Maubert M.A., Quervain E. et al. Binding dysbiosis, bile acid dysmetabolism and intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013; 62: 531–539. DOI: 10.1136/utjnl-2012-302578
22. Ha J.H., Park Y.S., Song C.S., Song B.K., Ahn S.B., Jo Y.H. et al. Increased risk of asymptomatic gallstones in patients with ulcerative colitis. *Intest Res* 2015; 13: 122–127. DOI: 10.5217/ir.2015.13.2.122
23. Maurer C.J., Carey S., Rao V.P., Ge Z., Rogers A.B., Oura T.J. et al. T-cell function is critical for gallbladder formation in mouse cholesterol. *Gastroenterol* 2007; 133: 1304–1315. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.005
24. Маев И.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А. Частота выявления билиарного сладжа при язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 6: 23–26. [Maev I.V., Dicheva D.T., Buragina T.A. The frequency of detection of biliary sludge in peptic ulcer disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2004; 6: 23–26. (in Russ.)]

Поступила: 17.11.20

Received on: 2020.11.17

### Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Conflict of interest:

The author of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.